

Fra biologisk forskning til klinisk praksis: Nytt om cannabis og schizofreni

PSY
KOL
OGI

Er det grunn til å bekymre seg for cannabisbruk ved psykose- og schizofreniutvikling, eller er det harmløs angstmestring og selvmedisinering? Sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni gjør at problematikken ikke bør overses i klinisk praksis

TEKST

Else-Marie Løberg

PUBLISERT 5. mai 2010

ABSTRACT:

From biological research to clinical practise: an update on cannabis and schizophrenia

Persons with schizophrenia frequently report having used cannabis. The association has been validated through cross-sectional and longitudinal studies and cannot be explained by confounding variables. This paper reviews data from neurocognitive, psychopharmacological, genetic and epidemiological studies in order to better understand the relationship between cannabis and schizophrenia. Recent findings suggest that persons prone to developing psychosis are more sensitive to the adverse effects that cannabis has on neurocognition and symptoms of psychosis. There are several research-based arguments why cannabis is a risk factor in schizophrenia. Persons with schizophrenia who use cannabis, show a lower age of onset, better neurocognitive functioning and fewer signs of genetic vulnerability than those who have not used cannabis. The author hypothesizes as to why this might be so. Finally, possible clinical implications, recommendations and challenges related to the schizophrenia-cannabis relationship are discussed.

Keywords: schizophrenia, psychosis, cannabis, neurocognition, substance abuse.

Hyppig cannabisbruk (inntak av hasjisj og marihuana) ved schizofreni er et kjent fenomen fra klinikken. Spørsmål om hvorfor rusbruken oppstår og hvordan vi skal forholde oss til den, blir da nærliggende. Nyere studier kan hjelpe oss å forstå sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni. Dette er studier som trekker veksler på kunnskap innenfor nevrokognisjon, psykofarmakologi, genforskning og epidemiologi. Selv om hovedfokuset i denne artikkelen vil være på schizofreni, blir også flere studier av psykose gjennomgått, fordi effekten av cannabis på nettopp psykosesymptomer kan være en sentral virkningsmekanisme. Dette blir belyst i en gjennomgang av tverrsnittsundersøkelser, longi-tudinelle studier og nevrobiologiske studier. Forskningsbaserte argumenter blir presentert for at cannabis er en risikofaktor

for schizofreni. Her diskuteres påvirkningen av mellomliggende variabler, «høna-og-egget»-problemet og effekten av cannabis på hjernen, psykose og prognose. Det blir også skissert en hypotese om hvordan cannabis påvirker utviklingen av schizofreni, som forklaring på tilsynelatende paradoksale funn som bedre nevrokognitiv fungering, færre markører på suboptimal nevrologisk utvikling og tidligere sykdomsdebut hos personer med schizofreni og tidligere cannabisbruk. Avslutningsvis blir implikasjoner og utfordringer for klinisk praksis tatt opp.

Sammenhengen mellom cannabisbruk og schizofreni

Personer med schizofrenidiagnoser har en større bruk av illegale rusmidler enn normalpopulasjonen. Spesielt gjelder dette cannabis (Arseneault, Cannon, Witton & Murray, 2004b; Barnes, Mutsatsa, Hutton, Watt & Joyce, 2006). Livstidsbruk av cannabis har vært rapportert til å være så høyt som 64,4 % (Barnes et al., 2006), avhengig av kultur og definisjon av bruk/misbruk. Våre egne data viser at 45 % av en heterogen gruppe med schizofrene pasienter hadde brukt cannabis tidligere (Løberg, Jørgensen & Hugdahl, 2003).

Flere longitudinelle studier har vist en sammenheng mellom cannabisbruk i ungdomstiden og senere utvikling av schizofreni (Andreasson, Allebeck, Engstrom & Rydberg, 1987; Weiser, Knobler, Noy & Kaplan, 2002; Zammit, Allebeck, Andreasson, Lundberg & Lewis, 2002), og senere psykosesymptomer (Arseneault et al., 2002; Ferdinand et al., 2005; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2003; Henquet, Krabbendam et al., 2005; Stefanis et al., 2004; Tien & Anthony, 1990; van Os et al., 2002). I en studie gav cannabisbruk i 18- og 21-årsalderen henholdsvis 3,7 og 2,3 ganger høyere risiko for psykosesymptomer, sammenlignet med uten cannabisbruk (Fergusson et al., 2003). Tilsvarende viste en longitudinell oppfølging av mennesker som var sårbare for psykose, at cannabisbruk økte risikoen for en psykosediagnose etter ett år (Kristensen & Cadenhead, 2007). Økt risiko for schizofreni og psykose ved cannabisbruk er følgelig også konklusjonen i fem oversiktsartikler (Arseneault et al., 2004b; Henquet, Murray, Linszen & van Os, 2005; Macleod et al., 2004; Moore et al., 2007; Semple, McIntosh & Lawrie 2005), der en artikkel publisert i det prestisjefylte tidsskriftet *the Lancet* veier særlig tungt. Her ble det konkludert med en økt risiko på omtrent 40 % for psykose for mennesker som har brukt cannabis (Moore et al., 2007).

«Cannabis er sannsynligvis er en kausal faktor ved utviklingen av schizofreni»

Cannabisbruk er høyfrekvent og schizofreni relativt lavfrekvent i befolkningen; de fleste som bruker cannabis, utvikler ikke en psykose eller schizofrenilidelse. Dette antyder at det skal en særlig sensitivitet til for at cannabis har denne effekten, i tråd med funn fra flere prospektive studier (Verdoux, 2004). Catechol-o-metyltransferasegenet (COMT) har vært assosiert med schizofreni, og er involvert i

dopaminmetabolisme, jf. den fortsatt sentrale hypotesen om dopaminubalanse ved schizofreni (Guillin, Abi-Dargham & Laruelle, 2007; Meltzer & Stahl, 1976). I en longitudinell studie kom det fram en interaksjon mellom dette genet og cannabisbruk i ungdomstiden og utviklingen av psykose (Caspi et al., 2005). I samsvar med dette har en interaksjon mellom COMT-genet og en sensitivitet for de akutte psykosegenererende og nevropsykologiske effektene av det psykoaktive virkestoffet i cannabis, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), vært funnet hos personer med psykose og deres slektninger (Henquet et al., 2009; Henquet et al., 2006). Det er mulig at sensitiviteten for effekten av cannabis skyldes interaksjonen mellom det naturlige cannabinoide systemet i hjernen, som påvirkes av cannabis, og dopaminsystemet, som er involvert ved schizofreni. Ved schizofreni er det for eksempel funnet både et økt nivå av cannabinoide reseptorer (CB1) i frontale områder i hjernen (Dean, Sundram, Bradbury, Scarr & Copolov, 2001), og økte nivåer av endogene cannabinoide i cerebrospinalvæsken (Leweke, Giuffrida, Wurster, Emrich & Piomelli, 1999) som ikke kan forklares med cannabisbruk.

Der er fortsatt enkelte uavklarte spørsmål. Hvorfor er det ikke en økning av schizofreni i takt med en økning av cannabisbruk i befolkningen? Foreløpig er det få studier som finner en slik økning i utbredelse (Ajdacic-Gross et al., 2007; Boydell et al., 2003). Videre er det vanskelig å slå fast en spesifisitet i forhold til sammenhengen mellom cannabis og schizofreni, da dette ikke har vært undersøkt i like stor grad for andre psykiske lidelser. Flere studier finner likevel at cannabisbruk er særlig høyt ved schizofreni sammenlignet med andre psykiske lidelser (Chambers, Krystal & Self, 2001; Degenhardt et al., 2007; Di Forti, Morrison, Butt & Murray, 2007; Moore et al., 2007). Så på tross av enkelte uavklarte spørsmål er det overveiende sannsynlig at sammenhengen mellom cannabis og schizofreni er reell og av betydning.

Er sammenhengen kausal?

Det blir da naturlig å spørre om denne sammenhengen er kausal. Første steg for å avklare dette er å utelukke at sammenhengen forklares av mellomliggende variabler. I de fleste av de nevnte studiene har potensielle mellomliggende variabler, som premorbide psykiske vansker, annen rusmiddelbruk, personlighetstrekk, intoksikasjon, ulike sosiodemografiske markører og generelt evnenivå, vært tilfredsstillende kontrollert for gjennom studiedesign eller statistiske metoder (Moore et al., 2007). Enkelte av disse variablene har noe innvirkning på forholdet mellom cannabis og psykose, men forklarer altså ikke sammenhengen (Moore et al., 2007).

«Høna-og-egget»-problemstillingen er relevant her; skyldes cannabisbruken schizofreni, eller omvendt? Et hovedargument for at schizofreni skyldes cannabis, har vært den tidsmessige sammenhengen mellom cannabisbruk og psykose; cannabis ser ofte ut til å komme først (Linszen, Dingemans & Lenior, 1994; Moore et al., 2007), og at psykose predikerer cannabis mer en vice versa (Degenhardt et al., 2007). I en prospektiv studie av pasienter med risiko for psykose ble det funnet en doseavhengig sammenheng mellom cannabisbruk og økning av hallusinatoriske fenomener og angst de påfølgende

dagene (Corcoran et al., 2008). Videre har flere studier rapportert en effekt av alder på sammenhengen mellom cannabis og schizofreni/psykose, der sammenhengen blir sterkere ved bruk i tidlig ungdom enn senere (Caspi et al., 2005; Konings, Henquet, Maharajh, Hutchinson & Van Os, 2008). Kanskje cannabisbruk er verre for en hjerne i utvikling? Denne effekten kan alternativt forklares med en doseeffekt, der tidligere og dermed lengre periode med cannabisbruk indikerer en større kumulativ eksponering. Begge alternativene støtter cannabis som en kausal faktor, fordi en reversert kausalitet ville ha gitt en sterkere sammenheng med senere cannabisbruk, i etterkant av oppstart av schizofrenilidelsen.

Videre har selvmedisineringshypotesen stått sterkt som en forklaring på hvorfor så mange med psykoser og schizofreni har brukt cannabis. Her blir sammenhengen forklart med positive effekter som angstdemping. Det er ikke vanskelig å tenke seg at det er et element av selvmedisinering i den personlige motivasjonen for all rusbruk, og studier bekrefter motivasjon som kjedsomhet og behov for å sosialisere (Schaub, Fanghaenel & Stohler, 2008). Den viktigste aktive hovedingrediensen i cannabis, THC, øker angst på kort sikt, men det må nevnes at et annet virkestoff i cannabis, cannabidiol, kanskje kan senke angst noe (Fusar-Poli et al., 2009), men har også vist ingen effekt på angst (Bhattacharyya et al., 2009). Flere studier har vist at THC øker en rekke psykosesymptomer, samt kognitiv svikt, både hos friske voksne og klinisk stabiliserte pasienter med schizofreni (D'Souza et al., 2005). Som tidligere nevnt ser det ut til at schizofreni gir en økt sensitivitet for disse negative effektene av cannabis, (D'Souza, Cho, Perry & Krystal, 2004).

I strid med selvmedisineringshypotesen viser flere studier, selv om dette ikke er helt entydig, at cannabis gir dårligere prognose. I en prospektiv undersøkelse av pasienter med nydiagnostisert psykose var det større tilbakefall ved cannabisbruk (Linszen et al., 1994). Dårligere klinisk utfall («outcome»), lengre psykoseepisoder, flere tilbakefall og rehospitaliseringer, dårligere oppfølging av behandling og økt behandlingsperiode har blitt funnet hos personer med psykose og cannabisbruk (Caspari, 1999; Grech, Van Os, Jones, Lewis & Murray, 2005). Funnet av en doseavhengig negativ effekt er også i tråd med at cannabis virker negativt på psykose (Moore et al., 2007). Effekten av cannabis over tid på hjernens biokjemi, på psykosesymptomer og prognose, er dermed inkonsistent med at cannabisbruken kun er selvmedisinering (Chambers et al., 2001).

Basert på de ovennevnte studiene kan det argumenteres for at cannabis sannsynligvis er en kausal faktor ved utviklingen av schizofreni (Arseneault et al., 2004b; Moore et al., 2007). Det finnes også skeptiske forskningsrøster som vil avvende en endelig konklusjon, selv om det internasjonalt sett er en økende enighet om dette. «Risikofaktor» er et mer nedtonet begrep og kan dermed være mer vitenskapelig korrekt.

Imiterer cannabis den nevrokognitive sårbarheten?

Mekanismen for hvordan cannabis gir risiko for schizofreni er ikke kjent, men en lovende hypotese er knyttet til det vi i dag vet om hjernefunksjon hos personer med

schizofreni på gruppenivå. Kanskje cannabis imiterer den nevrokognitive sårbarheten som man har sett hos denne gruppen? Denne sårbarheten kommer bl.a. til uttrykk som en nedsatt kognitiv funksjon av klinisk betydning som er sett hos majoriteten av personer med schizofreni, sett før psykoseutvikling, etter symptombedring og hos nære slektninger (se Løberg, 2004, for detaljer). En kan tenke seg at enkelte mennesker grunnet uheldige forhold ved tidlig genetisk, biologisk eller miljømessig utvikling får en hjerne som tåler mindre belastninger og «stress», og som dermed kan (ikke må) utvikle kognitiv svikt med påfølgende psykosesammenbrudd ved belastninger senere.

Det blir dermed relevant å studere effekten av cannabisbruk på kognitiv funksjon ved schizofreni og psykose. Intuitivt vil en kanskje vente svakere kognitiv funksjon hos denne gruppen, i tråd med dårligere prognose og korttidseffekten av cannabis. Dette var også hva vi ventet da vi begynte å analysere nevropsykologiske data med hensyn til rusmiddelmisbruk i forbindelse med ulike forskningsprosjekter knyttet til nevrokognisjon og schizofreni (se f.eks. Løberg et al., 2006). I en heterogen gruppe med schizofrenipasienter fant vi at pasientene med en cannabishistorie presterte signifikant bedre for alle de undersøkte kognitive funksjonene unntatt hukommelse. Dette endret seg ikke da vi kontrollerte for andre rusmidler (Løberg et al., 2003; Løberg & Hugdahl, 2009). I en prospektiv studie av en annen gruppe av psykosepasienter som var innlagt på en akuttklinikk, fant vi en interaksjonseffekt der pasienter med cannabishistorie viste raskere bedring av nevrokognisjon over tid i etterkant av akuttinnleggelsen (Løberg, Hugdahl & Jørgensen, 2008; Løberg & Hugdahl, 2009). Disse gruppeforskjellene søkes nå replisert med hensyn til mer basal hjerneaktivering ved hjelp av fMRI (ved professor Kenneth Hugdahl og fMRI-gruppen i Bergen). Preliminære data (n = 15) fra denne pågående studien antyder en mer normalisert bruk av hjernen ved schizofreni med tidligere cannabisbruk enn ved schizofreni alene.

Det er grunn til å bekymre seg for cannabisbruk ved psykose og schizofreni. Dette er noe mer enn kun harmløs angstmestring og selvmedisinering

Disse paradoksale funnene er konsistente med hoveddelen av litteraturen, som konkluderer med at schizofreni med påvist cannabisbruk er forbundet med bedre nevrokognitiv fungering enn schizofreni alene (Coulston, Perdices & Tennant, 2007; Jockers-Scherubl et al., 2007; Joyal, Halle, Lapierre & Hodgins, 2003; Løberg & Hugdahl, 2009; Potvin, Joyal, Pelletier & Stip, 2008). Vi har selv systematisk vurdert publiserte studier av effekten av cannabisbruk på kognisjon ved schizofrenilignende psykose i en oversiktsartikkel. Av 23 studier var det 14 som fant bedre kognitiv funksjon i cannabisgruppen, 8 studier som ikke fant gruppeforskjeller, og 1 studie som fant bedre funksjon i gruppen med schizofrenilignende psykose alene (Løberg & Hugdahl, 2009).

Det har vært argumentert for at de nevropsykologiske gruppeforskjellene kun skyldes effekten av at cannabisgruppen er en særlig ressurssterk gruppe som sosialt sett er «flinke» nok til å skaffe seg stoff. De neste avsnittene antyder at dét ikke er hele historien, selv om få studier har undersøkt dette. To norske studier fant henholdsvis svakere premorbid fungering hos psykosepasienter som misbrukte illegale rusmidler (Ringgen et al., 2008), og bedre sosial premorbid fungering og svakere akademisk

premorbid fungering i denne gruppen (Larsen et al., 2006). Bedre sosiale ferdigheter er for øvrig ikke i samsvar med den tidligere nevnte dårligere prognosen. Det har også vært argumentert for at gruppeforskjellene innebærer at cannabis har en beskyttende effekt på hjernefunksjonen (Coulston et al., 2007). Basert på cannabisens effekt på hjerne og psykose som er beskrevet tidligere, er dette en lite sannsynlig tolkning.

Det har vært funnet mindre nevrologiske «soft signs» (NSS; subtile sensoriske og motoriske markører på ikke-optimal nevrologisk utvikling) ved cannabisbruk sammen med schizofreni og psykose enn ved lidelsene alene (Bersani, Orlandi, Gherardelli & Pancheri, 2002; Ruiz-Veguilla et al., 2009). Stirling og medarbeidere fant at cannabisgruppen hadde færre NSS og bedre kognitiv funksjonsnivå etter 10–12 år, og foreslo at rusgruppen følger en annen vei til schizofreni med færre negative hendelser knyttet til tidlig hjerneutvikling (Stirling, Lewis, Hopkins & White, 2005). Utviklingen av schizofreni sees oftest i sen ungdom/tidlig voksen alder, der sykdomsdebut sammenfaller i tid med bl.a. den funksjonelle modningen av prefrontal korteks (Woo & Crowell, 2005). Det er studier som har rapportert en flere år tidligere debut av schizofreni hos dem med cannabisbruk (Barnes et al., 2006; Stirling et al., 2005). Dette er i samsvar med våre egne tall, hvor vi finner en 4 år tidligere debut av schizofreni, og igjen antyder dette en annen vei inn i schizofrenilidelsen. Det betyr at mennesker som i utgangspunktet ikke har den nevrokognitive sårbarheten i en så stor grad at de utvikler schizofreni gjennom «vanlige kanaler», kanskje utvikler schizofreni likevel på grunn av cannabisbruk. Dette er konsistent med en hypotese der cannabis er en miljøfaktor som imiterer hvordan denne nevrokognitive sårbarheten virker inn på hjerne og opplevelse (Solowij & Michie, 2007). Cannabis gir da et sammenbrudd av hjernefunksjon som er nok til et psykotisk sammenbrudd, men ikke varig kognitiv svikt i så stor grad som ved schizofreni alene.

Hva betyr det for pasientene?

Cannabis er en miljøvariabel som kan endres på, og har dermed potensial som fokus for intervensjon. Flere forskere har argumentert for at de forskningsbaserte argumentene for at cannabis er en risikofaktor for schizofreni, er så sterke at dette bør få implikasjoner for klinisk tenkning (Moore et al., 2007) og samfunnshelsetenkning (Arseneault, Cannon, Witton & Murray, 2004a).

Det sistnevnte kan overføres til norske forhold, en norsk longitudinell studie karakteriserte hasjbruk i ung voksen alder som mer utbredt enn tidligere antatt. De unge cannabisbrukerne skilte seg ikke ut i skolekarakterer og sosial bakgrunn (Pedersen, 2008), så cannabis er ikke kun et subgruppefenomen. Det kan bemerkes at cannabisbruken i Norge i 15–20-årsalderen har sunket noe fra år 2000, men fortsatt bekrefter 10,5 % i denne aldersgruppen at de har prøvd cannabis (Bryhni, 2009). Spørsmål om nytten av å forebygge en lavfrekvent lidelse ved fokus på høyfrekvent miljøpåvirkning blir dermed sentralt, men også fokuset på unge menneskers rett til å få korrekt informasjon om risikoadferd for psykiske lidelser. De aller fleste som bruker cannabis, blir ikke psykotiske. Et annet samfunnsrelevant moment er at det nå dyrkes

fram cannabisvarianter med særlig høyt nivå av THC, som har en negativ innvirkning på psykose, og relativt sett mindre cannabidiol, som kanskje er angstdempende.

Den mest umiddelbare kliniske implikasjonen er konsekvenser for hvordan vi gir råd og oppfølging overfor mennesker som kan vurderes som sårbare for å utvikle schizofreni og sannsynligvis sensitive for effekten av cannabis. Dette innebærer konkret informasjon om at cannabis i dag vurderes til å kunne medføre økt sannsynlighet for schizofreni for enkelte. Det vil også kunne bety råd om avholdenhet samt monitorering av cannabisbruk i oppfølgingen. Et samtidig fokus på rus der dette framtrer innenfor oppfølging og behandling i psykisk i helsevern, er i tråd med oppdaterte behandlingsråd. Klinikere som møter ungdom bør nok være særlig observante, også i lys av alderseffekten ved cannabisbruk, der risiko for senere psykose øker med synkende alder for start av cannabisbruken.

Men hvilke mennesker er sårbare for psykose? Nær familie med kjent schizofreni gir sårbarhet, men dette gjelder en svært liten gruppe. Det kan være verdt å fokusere på ungdom som er på vei inn i en såkalt prodromal-/prepsykosefase. Denne fasen har en rekke svært uspesifikke kjennetegn som generelt funksjonsfall, sosial tilbaketrekning, endret persepsjon og selvopplevelse, økt grubling, angst for egen sikkerhet samt nedsatt oppmerksomhetsevne og språkforstyrrelser (Cannon et al., 2008; Klosterkotter, Hellmich, Steinmeyer & Schultze-Lutter, 2001; Møller & Husby, 2000; Weiser et al., 2002). Persepsjonsendringer kan inkludere psykosenære opplevelser hvor man litt forenklet blant annet «ser og hører ting som andre ikke gjør», men fortsatt tviler på at dette er virkelig. Disse fanges gjerne opp som nedtonete eller psykosenære (positive) symptomer som studier har vist predikerer senere psykose (Woods et al., 2009). Grunnet vanskeligheter med å karakterisere cannabis-sensitive grupper blir det viktig å definere disse bedre framover gjennom omfattende longitudinelle undersøkelser av ungdom med fokus på nevrokognisjon, genetiske variasjoner, cannabis, prodromalsymptomer og miljøutfordringer.

Det kan konkluderes med at det er grunn til å bekymre seg for cannabisbruk ved psykose og schizofreni. Dette er noe mer enn kun harmløs angstmestring og selvmedisinering, og nyere forskningsresultater antyder at cannabis kan være en risikofaktor for schizofreni med psykoseframkallende effekter. Virkningsmekanismen her kan bl.a. være en innvirkning på hjernens biokjemi og funksjon som ligner den nevrokognitive sårbarheten som sees ved schizofreni på gruppenivå. Videre kan det synes som at enkelte mennesker, som kanskje i utgangspunktet har noe sårbarhet for schizofreni, også er særlig sensitive for den negative effekten av cannabis. Dette bør dermed ikke bli oversett i klinisk praksis.

Else-Marie Løberg

Forskningsenheten

Divisjon Psykiatri, Helse Bergen HF

Sandviken sykehus

5035 Bergen

Tlf. 980 94 420

E-post else.marie.loeberg@psych.uib.no

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 47, nummer 5, 2010, side 415-420

TEKST

Else-Marie Løberg, Forskningsavdelingen og Avdeling for Tidlig Psykose, Divisjon Psykisk Helse, Haukeland Universitetssykehus og Psykologisk Fakultet, UiB

+ Vis referanser

Referanser

- Addington, J., & Addington, D. (1997). Substance abuse and cognitive functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23(1), 99-104.
- Ajdacic-Gross, V., Lauber, C., Warnke, I., Haker, H., Murray, R. M., & Rossler, W. (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 9-18.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., & Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 1483-1486.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Journal of Psychiatry*, 181(6), 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. (2004a). Cannabis as a potential causal factor in schizophrenia. I D. Castle & R. Murray (Red.), *Schizophrenia: Current research and future directions* (ss. 101-118). Cambridge: University Press.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., & Murray, R. M. (2004b). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 110-117.
- Barnes, T. R., Mutsatsa, S. H., Hutton, S. B., Watt, H. C., & Joyce, E. M. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 237-242.
- Bersani, G., Orlandi, V., Gherardelli, S., & Pancheri, P. (2002). Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Schizophrenia Bulletin*, 28(2), 289-295.
- Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Martin-Santos, R., Nosarti, C., O'Carroll, C., et al. (2009). Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 442-451.
- Boydell, J., Van Os, J., Lambri, M., Castle, D., Allardyce, J., McCreadie, R. G., et al. (2003). Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Schizophrenia Bulletin*, 29(1), 45-49.
- Bryhni, A., Bretteville-Jensen, A. L., Bye, E.K., Hauge, R., Nordlund, S., Lauritzen, H. C. & Skretting, A. (red). (2009). *Ungdom og psykisk helse*. Oslo: Statens institutt for rusmiddelforskning.
- Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., Woods, S. W., Addington, J., Walker, E., et al. (2008). Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 28-37.

- Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1), 45-49.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., et al. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1117-1127.
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., & Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 27(1), 71-83.
- Corcoran, C. M., Kimhy, D., Stanford, A., Khan, S., Walsh, J., Thompson, J., et al. (2008). Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 286-293.
- Coulston, C. M., Perdices, M., & Tennant, C. C. (2007). The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: Lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 169-184.
- D'Souza, D. C., Abi-Saab, W. M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., et al. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 594-608.
- D'Souza, D. C., Cho, H.-S., Perry, E. B., & Krystal, J. H. (2004). Cannabinoid «model» psychosis, dopamine-cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. In D. Castle & R. Murray (red.), *Schizophrenia: Aetiology and Treatment* (ss. 142-165). Cambridge: University Press.
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., & Copolov, D. (2001). Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 27(1), 9-15.
- Degenhardt, L., Tennant, C., Gilmour, S., Schofield, D., Nash, L., Hall, W., et al. (2007). The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 927-934.
- Di Forti, M., Morrison, P. D., Butt, A., & Murray, R. M. (2007). Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 228-234.
- Ferdinand, R. F., Sondeijker, F., van der Ende, J., Selten, J. P., Huizink, A., & Verhulst, F. C. (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 612-618.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Swain-Campbell, N. R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Schizophrenia Bulletin*, 29(1), 15-21.
- Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Allen, P., Martin-Santos, R., et al. (2009). Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 95-105.
- Grech, A., Van Os, J., Jones, P. B., Lewis, S. W., & Murray, R. M. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 349-353.
- Guillin, O., Abi-Dargham, A., & Laruelle, M. (2007). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 1-39.
- Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H. U., et al. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 11.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., & van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 608-612.
- Henquet, C., Rosa, A., Delespaul, P., Papiol, S., Fananas, L., van Os, J., et al. (2009). COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 156-160.

- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananas, L., Drukker, M., et al. (2006). An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Schizophrenia Bulletin*, 32(4), 2748-2757.
- Jockers-Scherubl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez-Carrillo de Castro, A., et al. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1054-1063.
- Joyal, C. C., Halle, P., Lapierre, D., & Hodgins, S. (2003). Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 297-299.
- Klosterkotter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 158-164.
- Konings, M., Henquet, C., Maharajh, H. D., Hutchinson, G., & Van Os, J. (2008). Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Schizophrenia Bulletin*, 34(2), 209-213.
- Kristensen, K., & Cadenhead, K. S. (2007). Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Schizophrenia Bulletin*, 33(2), 151-154.
- Larsen, T. K., Melle, I., Auestad, B., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J. O., et al. (2006). Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 55-62.
- Leweke, F. M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H. M., & Piomelli, D. (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(4), 1665-1669.
- Linszen, D. H., Dingemans, P. M., & Lenior, M. E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 20(2), 273-279.
- Løberg, E. M. (2004). Functional laterality and attention modulation in schizophrenia: A functional MRI study. *Doktoravhandling. Det psykologiske fakultet, Universitetet i Bergen*.
- Løberg, E. M., & Hugdahl, K. (2009). Cannabis and neurocognition in schizophrenia: Understanding a paradox. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 3 (53). Epub.
- Løberg, E. M., Hugdahl, K., & Jørgensen, H. A. (2008). Lower neurocognitive vulnerability in schizophrenia with a history of cannabis abuse? Abstract. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), Supplement S, 73.
- Løberg, E. M., Jørgensen, H. A., Green, M. F., Rund, B. R., Lund, A., Diseth, A., et al. (2006). Positive symptoms and duration of illness predict functional laterality and attention modulation in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 322-331.
- Løberg, E. M., Jørgensen, H. A., & Hugdahl, K. (2003). The effects of previous drug abuse on neurocognition in schizophrenia. Abstract. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 172.
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, I., Egger, M., Hickman, M., et al. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Schizophrenia Bulletin*, 30(4), 1579-1588.
- Meltzer, H. Y., & Stahl, S. M. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, 2(1), 19-76.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370(9657), 319-328.
- Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 217-232.

- Pedersen, W. (2008). [Use of cannabis among adolescents and young adults in Norway]. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(12), 1825-1828.
- Potvin, S., Joyal, C. C., Pelletier, J., & Stip, E. (2008). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 242-251.
- Ringen, P. A., Melle, I., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Vaskinn, A., et al. (2008). The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 297-304.
- Ruiz-Veguilla, M., Gurpegui, M., Barrigon, M. L., Ferrin, M., Marin, E., Rubio, J. L., et al. (2009). Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(2), 158-164.
- Schaub, M., Fanghaenel, K., & Stohler, R. (2008). Reasons for cannabis use: patients with schizophrenia versus matched healthy controls. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(9), 1060-1065.
- Semple, D. M., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2005). Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(2), 187-194.
- Solowij, N., & Michie, P. T. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(1), 30-52.
- Stefanis, N. C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C. N., & Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(10), 1333-1341.
- Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R., & White, C. (2005). Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(2), 135-137.
- Tien, A. Y., & Anthony, J. C. (1990). Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51(5), 473-480.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(3), 319-327.
- Verdoux, H. (2004). Cannabis and psychosis proneness. In: D. Castle & R. Murray (Red.), *Cannabis and Mental Health* (ss. 75-88). Cambridge: University Press.
- Weiser, M., Knobler, H. Y., Noy, S., & Kaplan, Z. (2002). Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(8), 949-955.
- Woo, T. U., & Crowell, A. L. (2005). Targeting synapses and myelin in the prevention of schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(2), 193-207.
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., et al. (2009). Validity of the Prodromal Risk Syndrome for First Psychosis: Findings From the North American Prodrome Longitudinal Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(8), 894-908.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., & Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 1199.